
Behandling av pneumoni oppstått utenfor sykehus

ORIGINALARTIKKEL

ANDREA GRAN BERILD

a.g.berild@studmed.uio.no

Ålesund sykehus

Hun har bidratt med idé, datainnsamling, tolkning av data, litteratursøk og utarbeiding av manus.

Andrea Gran Berild er LIS1-lege ved Ålesund sykehus.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

DIDRIK ERICHSEN

Det medisinske fakultet

Universitetet i Oslo

Han har bidratt med idé, datainnsamling, tolkning av data, litteratursøk og utarbeiding av manus.

Didrik Erichsen er medisinstudent ved Universitetet i Oslo.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

DAG BERILD

Infeksjonsmedisinsk avdeling

Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus

Han har bidratt med idé, tolkning av data, litteratursøk, veiledning og utarbeiding av manus.

Dag Berild er spesialist i infeksjonsmedisin, overlege ved Infeksjonsmedisinsk avdeling ved Oslo universitetssykehus og professor i infeksjonssykdommer.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

BAKGRUNN

Helsedirektoratet gir ut nasjonale retningslinjer for antibiotikabruk i sykehus. For pneumoni oppstått utenfor sykehus anbefales penicillin ved mild til moderat pneumoni og penicillin i kombinasjon med gentamicin ved alvorlig pneumoni. Alvorlighetsgrad

vurderes med CRB-65-kriteriene. Vi vet lite om etterlevelse av retningslinjene.

METODE

Vi gjennomgikk journalene til pasienter innlagt med pneumoni med *Streptococcus pneumoniae* eller *Haemophilus influenzae* ved Infeksjonsmedisinsk avdeling ved Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus, i 2015 (N = 70) og undersøkte om behandlingen som ble gitt, var i samsvar med de nasjonale retningslinjene.

RESULTATER

24 (34 %) av pasientene fikk penicillin i monoterapi, 25 (36 %) fikk kombinasjonen penicillin og gentamicin, 14 (20 %) fikk kefalosporiner, mens 7 (10 %) fikk andre antibiotika. Totalt fikk 38 (54 %) pasienter empirisk antibiotika i henhold til retningslinjene. CRB-65-kriteriene ble ikke dokumentert hos noen av pasientene. 38 av 50 pasienter som fikk penicillin, fikk høyere doser enn anbefalt. 62 (89 %) pasienter fikk justert behandling etter at bakteriesvar forelå. Median lengde av antibiotikabehandling var 10 døgn (interkvartilintervall 8–11 døgn).

FORTOLKNING

Bredspektrede antibiotika ble benyttet oftere enn retningslinjene skulle tilsi. Etter at bakteriesvar forelå, ble behandlingen justert i henhold til de nasjonale retningslinjene. Penicillindosene var ofte for høye og behandlingens lengde for lang sammenholdt med de nasjonale retningslinjene.

Hovedbudskap

Sykehusleger benyttet oftere bredspektrede antibiotika enn det retningslinjene skulle tilsi

Det ble ofte brukt høyere doser penicillin enn det retningslinjene skulle tilsi

Varigheten av antibiotikabehandlingen var ofte lengre enn det retningslinjene skulle tilsi

Pneumoni er en hyppig innleggesdiagnose i norske sykehus. Både insidens, morbiditet og mortalitet er vist å stige i takt med alder og andre risikofaktorer, eksempelvis komorbiditet (1). Ved pneumoni oppstått utenfor sykehus er *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) hyppigste agens, og *Haemophilus influenzae* (*H. influenzae*) det nest hyppigste (2, 3). I Norge er *S. pneumoniae* fortsatt følsomme for penicillin, og i de nasjonale retningslinjene for antibiotikabehandling av pneumoni oppstått utenfor sykehus (i retningslinjene kalt «samfunnservervet pneumoni») anbefales derfor penicillin som empirisk behandling (4, 5). I retningslinjene anbefales det å bruke et skåringsverktøy basert på pasientens grad av forvirring, respirasjonsrate, blodtrykk og alder for å vurdere alvorlighetsgraden av en pneumoni (såkalt CRB-65; se ramme 1). CRB-65 bør derfor foretrekkes fremfor andre skåringsystemer, som for eksempel kriteriene for systemisk inflammatorisk responssyndrom (SIRS), ved mistanke om pneumoni (6).

Ramme 1 CRB-65-kriteriene (12)

C: Nyoppstått konfusjon (confusion)

R: Respirasjonsfrekvens ≥ 30 pust/min

B: Blodtrykk < 90 mm Hg systolisk eller < 60 mm Hg diastolisk

65: Alder > 65 år

Det gis ett poeng for hvert kriterium

0–2 poeng tilsier at pasienten trolig har en mild til moderat pneumoni

3–4 poeng tilsier at pasienten trolig har en alvorlig pneumoni

En retningslinje er en faglig anbefaling utarbeidet av eksperter på et felt, basert på eksisterende forskning. Retningslinjene er kun anbefalinger, og altså ikke juridisk bindende, slik at man kan fravike en retningslinje uten at dette vil få rettslige konsekvenser (7). Likevel bør det dokumenteres hvorfor man eventuelt velger å ikke følge anbefalingene, da etterlevelse av slike retningslinjer er vist å gi bedre behandlingsutfall. Smalspektrede antibiotika bør brukes fremfor bredspektrede antibiotika der det er mulig siden førstnevnte gir mindre resistensutvikling og påvirkning av normalfloraen (8, 9). Samtidig er det i Norge de siste årene sett en økning i forskrivning av bredspektrede antibiotika, til tross for relativt lav forekomst av antibiotikaresistens (10). Slik bruk av antibiotika fører til økt resistensutvikling, som er et stort og økende problem både nasjonalt og internasjonalt (11). Etterlevelse av nasjonale retningslinjer vil kunne bidra til å motvirke denne utviklingen.

Vi ønsket å undersøke etterlevelse av de nasjonale retningslinjene for antibiotikabehandling av pasienter innlagt med pneumoni oppstått utenfor sykehus ved å se på initial diagnostikk og forløp av antibiotikabehandlingen sammenholdt med anbefalingene i retningslinjene.

Materiale og metode

Vi hentet inn en oversikt over pasientene som ble skrevet ut fra Infeksjonsmedisinsk avdeling ved Oslo universitetssykehus, Ullevål sykehus, i perioden 1.1.2015–31.12.2015 med ICD-10-kodene J13 og J14 (pneumoni som skyldes henholdsvis *S. pneumoniae* og *H. influenzae*) fra sykehusets interne registre. Disse to diagnosekodene ble inkludert fordi de representerer de hyppigste pneumoniene med kjent bakterielt agens. Vi inkluderte ikke pasienter som ble innlagt med andre former for pneumoni. Blant annet valgte vi å se bort ifra diagnosekoden J15.9 (uspesifisert bakteriell pneumoni) fordi vi ønsket å vurdere om det ble gitt behandling i henhold til retningslinjer etter at agens med resistensbestemmelse forelå. Kliniske opplysninger, demografiske opplysninger og laboratoriedata ble notert i et standardisert skjema. Alle opplysninger ble innhentet fra DIPS, journalsystemet som benyttes ved Oslo universitetssykehus.

Tillatelse til datainnhenting ble gitt av personvernombudet ved Oslo universitetssykehus, og alle data er anonymisert. Første- og andreforfatter gjennomgikk alle journalene i fellesskap. Sisteforfatter ble konferert ved usikkerhet.

Resultater

I 2015 ble det utskrevet 40 pasienter som hadde vært innlagt med pneumoni som skyldtes *S. pneumoniae* og 30 med pneumoni som skyldtes *H. influenzae* (tabell 1). Blodkultur, dyrkning av nasopharynxsekret og PCR av luftveisagens ble tatt hos over 90 % av pasientene. Av disse var det dyrkning av nasopharynxsekret som klart hyppigst gav oppvekst (80 % av *S. pneumoniae* og 90 % av *H. influenzae*). Median innleggelsestid var fire døgn (interkvartilintervall tre–seks døgn). CRB-65-skår ble ikke oppgitt i noen av journalene, men ut ifra journalopplysningene kunne vi likevel beregne skåren hos 67 (96 %) av pasientene. Hos de resterende tre pasientene, hvor vi ikke hadde nok informasjon til å beregne skår for alle kriteriene, hadde vi likevel nok informasjon til å kunne konkludere med en samlet skår på under 2.

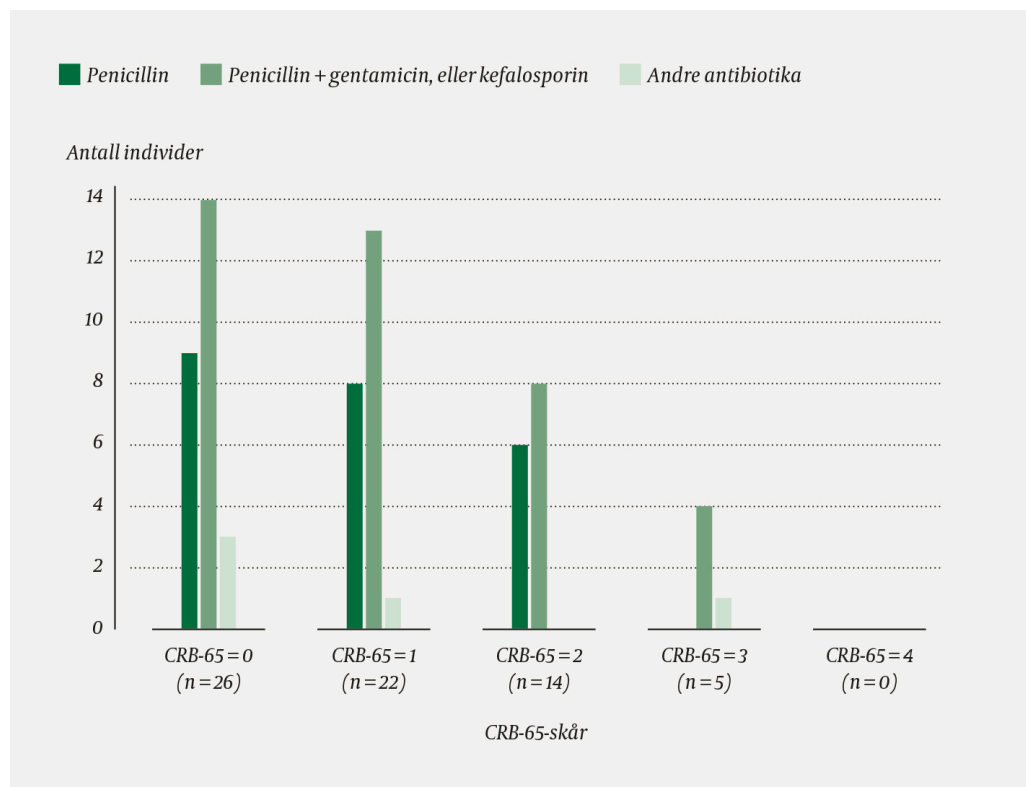
Tabell 1

Demografiske og kliniske data for 70 pasienter innlagt ved Infeksjonsmedisinsk avdeling ved Ullevål sykehus i 2015 med pneumoni som skyldtes *S. pneumoniae* eller *H. influenzae*. Resultatene er angitt som prosentandeler dersom annet ikke er angitt.

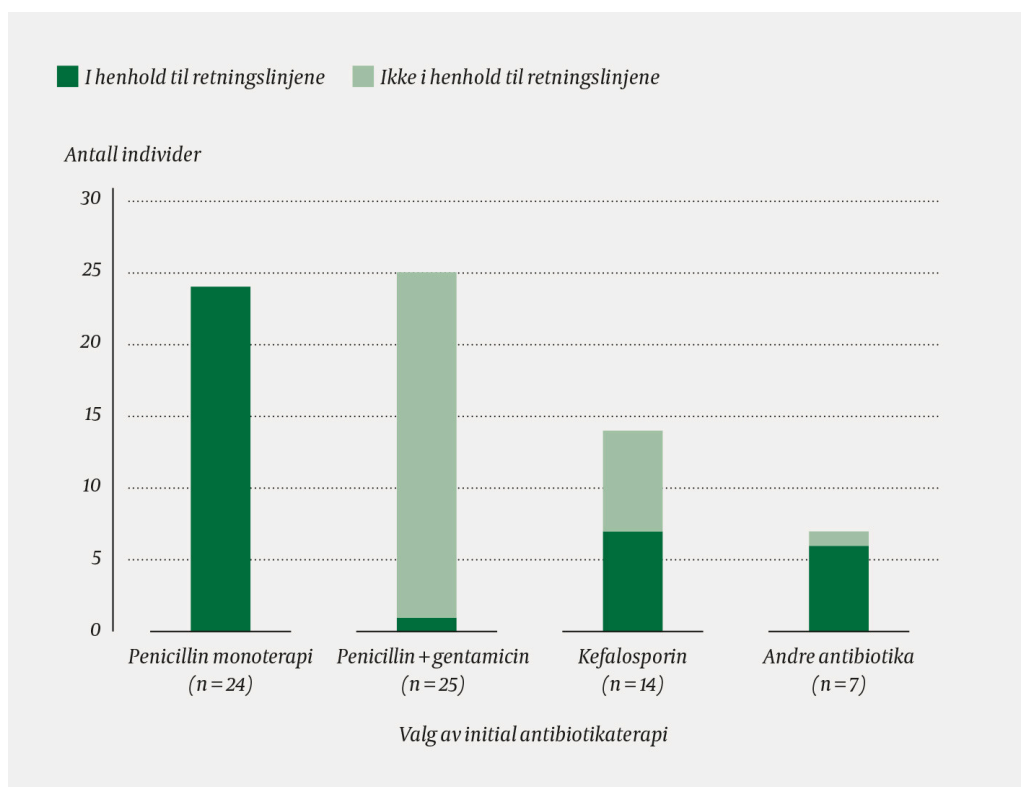
Variabel	Resultat (N = 70)
Kjønn	
Menn	49
Kvinner	51
Alder i år, median (interkvartilbredde)	68 (47–82)
Flere diagnoser i journalen	57
CRB-65-skår	
0	37
1	31
2	20
3	7
4	0
Ufullstendig ¹	4
Dyrkningssvar	
<i>S. pneumoniae</i>	57
<i>H. influenzae</i>	43
Liggetid i døgn, median (interkvartilbredde)	10 (8–11)

¹Hos disse tre pasientene hadde vi tilstrekkelig informasjon til å konkludere med CRB-65-skår ≤ 2 .

Figur 1 sammenstiller hvilke antibiotika pasientene fikk ved innleggelse og vår beregnede CRB-65-skår. Penicillin i monoterapi ble gitt til 24 (34 %) av pasientene. Av disse fikk femten pasienter 3 g \times 4 intravenøst og åtte pasienter 1,2 g \times 4 intravenøst, mens én pasient fikk 1 g \times 4 per os. Penicillin i kombinasjon med gentamicin ble gitt til 25 (36 %) av pasientene. Av disse fikk 21 pasienter 3 g \times 4 intravenøst. Kun én av pasientene som fikk kombinasjonsbehandling med penicillin og gentamicin, hadde CRB-65-skår på 3 eller høyere og dermed indikasjon for behandlingen. Penicillin i kombinasjon med annet antibiotikum ble gitt til én pasient. Av totalt 50 pasienter som fikk penicillin i monoterapi eller i kombinasjonsbehandling, var det 38 (76 %) som fikk for høy dose i forhold til alvorlighetsgraden bedømt ved CRB-65-kriteriene. Av disse fikk 25 nedjustert dosen under sykehusoppholdet, hvorav 18 fikk endret dosen først ved utskrivelse. Kefalosporin ble gitt til 14 (20 %) av pasientene. Av disse hadde syv indikasjon for denne behandlingen begrunnet enten i penicillinallergi eller CRB-65-skår på 3 eller høyere. Andre antibiotika ble gitt til syv (10 %) av pasientene. Av disse hadde seks indikasjon for denne behandlingen begrunnet i allergi eller spesielle kliniske problemstillinger. Totalt fikk 38 (54 %) pasienter initial antibiotikabehandling i samsvar med anbefalingene i retningslinjene (figur 2).



Figur 1 Valg av initial antibiotikaterapi hos 67 pasienter gruppert etter vår beregnede CRB-65-skår. Kun pasienter der en fullstendig CRB-65-skår lot seg beregne, er inkludert.



Figur 2 Vår vurdering av om initial antibiotikaterapi ble gitt i henhold til de nasjonale retningslinjene eller ikke hos de 70 pasientene inkludert i studien.

Hos 38 av 40 pasienter med pneumokokkinfeksjon viste resistensbestemmelse at bakteriene var følsomme for penicillin. Én pasient hadde resistente bakterier, og én hadde bakterier med nedsatt følsomhet. 36 av pasientene fikk justert antibiotikabehandlingen etter anbefalinger i retningslinjene da prøvesvar forelå, inkludert de to pasientene med ikke-sensitive bakterier. Én pasient kunne ikke vurderes grunnet manglende journalopplysninger.

Hos 12 av 30 pasienter med *H. influenzae*-infeksjon var bakteriene resistente mot amoxicillin og ampicillin. 26 av pasientene fikk justert antibiotikabehandlingen etter anbefalinger i retningslinjene da prøvesvar forelå. To pasienter kunne ikke vurderes grunnet manglende journalopplysninger eller komplisert sykdomsforløp. Av pasientene med påvist resistent *H. influenzae* fikk ti ciprofloksacin, trimetoprim-sulfametoksazol eller doksisyklin i henhold til resistensbestemmelse, mens én pasient beholdt initial behandling, og én pasient fikk ingen behandling.

Diskusjon

Et hovedfunn var at mange pasienter fikk behandling med for bredspektrede antibiotika, spesielt gentamicin og kefalosporiner, sammenholdt med alvorlighetsgraden av pneumonien bedømt ved CRB-65-kriteriene og de nasjonale retningslinjene. Til sammenligning oppfylte de fleste pasientene kriteriene for SIRS, noe som ut ifra journalopplysninger ofte ble lagt til grunn for valg av empirisk behandling. CRB-65-kriteriene er vist å være bedre enn SIRS til å identifisere pasienter med pneumoni med lav mortalitet som kan behandles utenfor sykehus. Det diskuteres imidlertid om pasienter med lav CRB-65-skår, men høy grad av komorbiditet eller hypoksemi, bør vurderes innlagt, og om CRB-65-kriteriene derfor ikke er optimale for

å vurdere alvorlighetsgrad og prognose (12, 13). Andre studier har sammenlignet CRB-65-kriteriene med SIRS i tillegg til de nye sepsiskriteriene, *quick sepsis-related organ failure assessment* (qSOFA) (14). De konkluderte med at CRB-65 og qSOFA er bedre enn SIRS for initial vurdering av pasienter med pneumoni, og at CRB-65 og qSOFA er like gode for å vurdere alvorlighetsgraden, men at CRB-65-kriteriene er bedre enn qSOFA for å predikere mortalitet ved initial vurdering (15, 16).

CRB-65-skår ble ikke oppgitt i noen av journalene vi gjennomgikk. Vi tolker dette som at graderingssystemet ennå var lite kjent. qSOFA-kriteriene var ikke inkludert i de nasjonale retningslinjene og ble derfor ikke beregnet. Imidlertid kan det tenkes at vi hadde fått andre resultater med hensyn til empirisk antibiotikabehandling dersom qSOFA-kriteriene hadde vært tatt i bruk i 2015, og at disse fremover vil kunne være til hjelp for å gi flere pasienter empirisk behandling etter anbefalinger i nasjonale retningslinjer.

Bruken av gentamicin og kefalosporiner bør begrenses av flere grunner, men kan forsvares ved mistanke om sepsis eller alvorlig pneumoni. Det er da ønskelig at det gis gentamicin fremfor kefalosporiner siden gentamicin har raskere innsettende baktericid effekt og gir mindre resistensutvikling (17). Behandlende leger var imidlertid flinke til å seponere gentamicin etter 1–2 doser for våre pasienter.

For *H. influenzae* var resistensen mot amoxicillin og ampicillin mer enn dobbelt så høy som i den nyeste NORM-rapporten (Norsk overvåkingssystem for antibiotikaresistens hos mikrober), og 21 (70 %) av pasientene med *H. influenzae*-pneumoni fikk ikke dekkende empirisk behandling (5). Dette indikerer at man bør overveie å justere retningslinjene for behandling av *H. influenzae* etter lokalt resistensmønster. På den annen side er de fleste pneumonier forårsaket av *H. influenzae* milde, og bakterien går sjelden over i blod (18). Ingen av våre pasienter døde.

Vurdert etter CRB-65-kriteriene var det 38 (76 %) av pasientene som fikk penicillin, som fikk for høy dose. Mange av disse fikk ikke nedjustert dosen, men hvis dette ble gjort, var det stort sett først ved utskrivelse. Dette samsvarer med funn i en studie av Høgli et al. (19), hvor man etter intervensjon reduserte dosene av penicillin med 10 % uten at det gikk ut over behandlingsresultatet. Betalaktamantibiotikaenes bakteriedrepende evne avhenger av hvor lenge konsentrasjonen er over minste hemmende konsentrasjon (minimal inhibitory concentration, MIC) og ikke av toppkonsentrasjonen (20). For å få god nok effekt må konsentrasjonen være over MIC mer enn 50 % av tiden, og penicillin bør doseres helst fire ganger i døgnet. Økning av penicillindosene ved pneumoni øker normalt ikke den bakteriedrepende evnen (8, 20). Man bør derfor ha økt fokus på riktig dosering for å unngå unødige økologiske og toksiske bivirkninger (8).

Av pasientene i vår studie var det 62 (89 %) som fikk justert behandling med mer smalspektrede antibiotika etter at mikrobiologisk agens med resistensbestemmelse forelå. Dette viser at prøvetakingen ble fulgt opp, og at man forsøkte å gi så smalspektret og målrettet behandling som mulig når agens var kjent og klinisk tilstand tillot det. Det kan derfor tenkes at kunnskap og bevissthet om temaet er utbredt blant de behandelende legene ved Infeksjonsmedisinsk avdeling ved Ullevål sykehus.

Åtte (11 %) av pasientene anga penicillinallergi. Dette er i samsvar med flere studier (19, 21). Man antar imidlertid at den reelle andelen av alvorlig penicillinallergi (type 1) er under 0,05 % (22). Vi kan derfor anta at våre tall ikke stemmer med virkeligheten,

men dette er vanskelig å bedømme ettersom reaksjonsmåte ikke var godt nok journalført. Vi foreslår et større fokus på overdiagnostikk av penicillinallergi for å unngå unødvendig bruk av bredspektrede antibiotika (21, 23).

Behandlingsvarigheten fulgte ikke anbefalingene i retningslinjene. Det samsvarer med funnene i studien til Høgli et al., der man reduserte behandlingstid med ett døgn etter intervensjon (19). Denne reduksjonen var imidlertid forbigående. Forfatterens kommentar til dette var at behandlere følte seg komfortable med å forkorte behandlingen, og at legene ikke virket tilstrekkelig oppdatert på de nyeste anbefalingene om behandlingstid. Vi kan tenke oss at disse faktorene også kan ha vært bidragende årsaker til vårt funn av for lang behandlingstid. Det er vist at tre dagers behandling ved mild til moderat pneumoni og fem dagers behandling ved alvorlig pneumoni ikke er dårligere enn syv-ti dagers behandling med hensyn til klinisk suksessrate, symptombyrde og mortalitet opptil 30 dager etter utskrivelse, forutsatt at pasientene responderer klinisk på behandlingen (24, 25). Dessuten er det fordelaktig med kort antibiotikabehandling med hensyn til utvikling av antibiotikaresistens, reduserte kostnader og økt etterlevelse hos pasientene (26). Nye biomarkører som for eksempel prokalsitonin er også vist å bidra til å korte behandlingen ved pneumoni med flere dager, men disse er foreløpig ikke i bruk ved avdelingen (27). Funnene av manglende etterlevelse av retningslinjer for risikovurdering, dosering og behandlingstid med antibiotika samt overdiagnostikk av penicillinallergi illustrerer at det ofte tar lang tid å implementere ny forskning i klinisk praksis, og at vi bør ha økt fokus på å ta i bruk nyeste tilgjengelige evidensbaserte kunnskap for å gi pasientene best mulig behandling (28).

Svakheter og styrker ved studien

Våre funn er bedømt retrospektivt fra journalnotater og ikke basert på det kliniske inntrykket av pasientene. Vi kan derfor ikke trekke sikre konklusjoner om at pasientene ble behandlet med for bredspektrede antibiotika. Vi har et relativt lite pasientmateriale i studien. Imidlertid reflekterer materialet den kliniske hverdagen ved en sykehusavdeling og daglige utfordringer ved alle sykehus. Vi har ikke inkludert pasienter med uspesifisert pneumoni. Hadde vi inkludert disse, kunne vi ha sett andre resultater av antibiotikabehandlingen.

Konklusjon

Etterlevelse av nasjonale retningslinjer for antibiotikabehandling er viktig for å gi pasientene best mulig behandling og for å unngå utvikling av antibiotikaresistens. Våre funn antyder at det bør settes fokus på god initial vurdering av alvorlighetsgraden ved pneumoni for å unngå unødig bruk av bredspektrede antibiotika, samt at man bør ha økt fokus på dosering og behandlingstid.

LITTERATUR

1. Welte T, Torres A, Nathwani D. Clinical and economic burden of community-acquired pneumonia among adults in Europe. *Thorax* 2012; 67: 71 - 9. [PubMed]

[CrossRef]

2. Holter JC, Müller F, Bjørang O et al. Etiology of community-acquired pneumonia and diagnostic yields of microbiological methods: a 3-year prospective study in Norway. *BMC Infect Dis* 2015; 15: 64. [PubMed][CrossRef]
3. Røysted W, Simonsen Ø, Jenkins A et al. Aetiology and risk factors of community-acquired pneumonia in hospitalized patients in Norway. *Clin Respir J* 2016; 10: 756 - 64. [PubMed][CrossRef]
4. Nasjonal faglig retningslinje for bruk av antibiotika i sykehus. Oslo: Helsedirektoratet, 2016.
<https://helsedirektoratet.no/Retningslinjer/Antibiotika%20i%20sykehus.pdf> (4.10.2018).
5. NORM/NORM-VET 2016. Usage of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in Norway. Tromsø/Oslo: NORM/NORM-VET, 2017.
<https://unn.no/Documents/Kompetansetjenester,%20-sentre%20og%20fagr%C3%A5d/NORM%20-%20Norsk%20overv%C3%A5kingssystem%20for%20antibiotikaresistens%20hos%20mikrober/Rapporter/NORM%20NORM-VET%202016.pdf> (4.10.2018).
6. Lim WS, van der Eerden MM, Laing R et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax* 2003; 58: 377 - 82. [PubMed][CrossRef]
7. Helsedirektoratet. Metoder og verktøy for utarbeiding av nasjonale faglige retningslinjer. <https://helsedirektoratet.no/metoder-og-verktoy>(4.10.2018).
8. Berild D, Haug JB. Fornuftig bruk av antibiotika i sykehus. *Tidsskr Nor Legeforen* 2008; 128: 2335 - 9. [PubMed]
9. McCabe C, Kirchner C, Zhang H et al. Guideline-concordant therapy and reduced mortality and length of stay in adults with community-acquired pneumonia: playing by the rules. *Arch Intern Med* 2009; 169: 1525 - 31. [PubMed][CrossRef]
10. Haug JB, Berild D, Walberg M et al. Increased antibiotic use in Norwegian hospitals despite a low antibiotic resistance rate. *J Antimicrob Chemother* 2011; 66: 2643 - 6. [PubMed][CrossRef]
11. Laxminarayan R, Duse A, Wattal C et al. Antibiotic resistance-the need for global solutions. *Lancet Infect Dis* 2013; 13: 1057 - 98. [PubMed][CrossRef]
12. Bauer TT, Ewig S, Marre R et al. CRB-65 predicts death from community-acquired pneumonia. *J Intern Med* 2006; 260: 93 - 101. [PubMed][CrossRef]
13. Dwyer R, Hedlund J, Henriques-Normark B et al. Improvement of CRB-65 as a prognostic tool in adult patients with community-acquired pneumonia. *BMJ Open Respir Res* 2014; 1: e000038. [PubMed][CrossRef]
14. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315: 801 - 10. [PubMed][CrossRef]

15. Kolditz M, Scherag A, Rohde G et al. Comparison of the qSOFA and CRB-65 for risk prediction in patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2016; 42: 2108 - 10. [PubMed][CrossRef]
16. Ranzani OT, Prina E, Menéndez R et al. New sepsis definition (sepsis-3) and community-acquired pneumonia mortality. A validation and clinical decision-making study. *Am J Respir Crit Care Med* 2017; 196: 1287 - 97. [PubMed][CrossRef]
17. Lindemann PC, Haldorsen BC, Smith I et al. Aminoglykosider bør fortsatt brukes i empirisk sepsisbehandling. *Tidsskr Nor Legeforen* 2013; 133: 1054 - 5. [PubMed][CrossRef]
18. Whittaker R, Economopoulou A, Dias JG et al. Epidemiology of invasive haemophilus influenzae disease, Europe, 2007–2014. *Emerg Infect Dis* 2017; 23: 396 - 404. [PubMed][CrossRef]
19. Høgli JU, Garcia BH, Skjold F et al. An audit and feedback intervention study increased adherence to antibiotic prescribing guidelines at a Norwegian hospital. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 96. [PubMed][CrossRef]
20. Andes D, Craig WA. Animal model pharmacokinetics and pharmacodynamics: a critical review. *Int J Antimicrob Agents* 2002; 19: 261 - 8. [PubMed][CrossRef]
21. Lee CE, Zembower TR, Fotis MA et al. The incidence of antimicrobial allergies in hospitalized patients: implications regarding prescribing patterns and emerging bacterial resistance. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2819 - 22. [PubMed][CrossRef]
22. Park MA, Li JT. Diagnosis and management of penicillin allergy. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 405 - 10. [PubMed][CrossRef]
23. Borch JE, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of suspected and challenge-verified penicillin allergy in a university hospital population. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2006; 98: 357 - 62. [PubMed][CrossRef]
24. Uranga A, España PP, Bilbao A et al. Duration of antibiotic treatment in community-acquired pneumonia: a multicenter randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1257 - 65. [PubMed][CrossRef]
25. el Moussaoui R, de Borgie CA, van den Broek P et al. Effectiveness of discontinuing antibiotic treatment after three days versus eight days in mild to moderate-severe community acquired pneumonia: randomised, double blind study. *BMJ* 2006; 332: 1355. [PubMed][CrossRef]
26. Mandell LA, File TM. Short-course treatment of community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2003; 37: 761 - 3. [PubMed][CrossRef]
27. Schuetz P, Müller B, Christ-Crain M et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9: CD007498. [PubMed]
28. Grimshaw JM, Eccles MP, Lavis JN et al. Knowledge translation of research findings. *Implement Sci* 2012; 7: 50. [PubMed][CrossRef]

Publisert: 26. november 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.17.1115

Mottatt 21.12.2017, første revisjon innsendt 1.6.2018, godkjent 4.10.2018.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 11. juli 2026.